Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

DER EINFLUSS POSTOPERATIV AUFTRETENDEN FIEBERS AUF DIE HEILUNGSRATEN DES CORPUSKARZINOMS IM STADIUM I

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
WINFRIED HAERER
aus Stuttgart

1981

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

DER EINFLUSS POSTOPERATIV AUFTRETENDEN FIEBERS AUF DIE HEILUNGSRATEN DES CORPUSKARZINOMS IM STADIUM I

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
WINFRIED HAERER
aus Stuttgart

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. G. Rassner

Berichterstatter: Professor Dr. A. E. Schindler
(Professor Dr. H. A. Hirsch)

---

gedruckt bei H. - J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen

Herrn Professor Dr. A. E. Schindler für die freundliche Überlassung des Themas und Unterstützung bei der Arbeit vielen Dank.
Weiterhin Frau Black, Herrn Dr. Rietsch und Herrn Prof. Dr. Fichtner für ihre Unterstützung vielen Dank.

Inhaltsverzeichnis

A.	Einleitung	6
1.	Abhängigkeit vom Alter	6
2.	Abhängigkeit vom Stadium	6
3.	Abhängigkeit von der Eindringtiefe	7
4.	Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad	8
5.	Abhängigkeit von der Therapie	8
6.	Abhängigkeit von anderen Faktoren	8
B.	Material und Methode	10
1.	Patientenerfassung	10
2.	Definition des Fieberindexes	15
3.	Bestimmung des Übergewichts	17
4.	Auswertung	17
C.	Ergebnisse	18
1.	Vergleich der Heilungschancen zwischen beiden Therapiearten	18
2.	Ergebnisse der Vorbestrahlten	19
2.1.	Durchschnittswerte und Komplikationen	19
2.2.	Vergleich der Heilungsraten hinsichtlich des Differenzierungsgrades	20
2.3.	Vergleich der Heilungsraten hinsichtlich der Eindringtiefe	20
2.4.	Verteilung der max. Temperatur	21
2.5.	Verteilung des Fieberindex	23
2.6.	Einfluß der max. Temperatur auf die Heilungsrate	24
2.7.	Einfluß des Fieberindex auf die Heilungsraten	25
3.	Untersuchung der Nachbestrahlten	26
3.1.	Einfluß des Differenzierungsgrades auf die Heilungsraten	26
3.2.	Einfluß der Eindringtiefe auf die Heilungsraten	27

3.3. Nebenbefunde bei nachbestrahlten Patientinnen . 28
3.4. Komplikationen bei nachbestrahlten Patientinnen 29
3.5. Anteil der Patientinnen mit Fieber 30
3.6. Verteilung der max. Temperatur 31
3.6.1. Verteilung der max. Temperatur bei Endometriumbefall 31
3.6.2. Verteilung der max. Temperatur bei Myometriumbefall bis zu 1cm. 32
3.6.3. Verteilung der max. Temperatur bei einem Myometriumbefall von über 1cm. 33
3.6.4. Vergleich der Fieberverteilung bei verschiedenen Eindringtiefen 34
3.7. Verteilung des Fieberindex 35
3.7.1. Verteilung des Fieberindex bei Endometriumbefall 35
3.7.2. Verteilung des Fieberindex bei Myometriumbefall bis zu 1cm 36
3.7.3. Verteilung des Fieberindex bei Myometriumbefall über 1cm 37
3.7.4. Vergleich der Fieberindexverteilungen bei zunehmender Eindringtiefe 38
3.8. Einfluß der max. Temperatur auf die Heilungsraten bei zunehmender Eindringtiefe 39
3.8.1. Einfluß der max. Temperatur auf die Heilungsrate bei Endometriumbefall 39
3.8.2. Einfluß der max. Temperatur auf die Heilungsrate bei Myometriumbefall bis zu 1cm 40
3.8.3. Einfluß der max. Temperatur auf die Heilungsrate bei Myometriumbefall über 1cm 41
3.9. Einfluß des Fieberindex auf die Heilungsraten bei zunehmender Eindringtiefe 42
3.9.1. Einfluß des Fieberindex auf die Heilungsrate bei Endometriumbefall 42
3.9.2. Einfluß des Fieberindex auf die Heilungsrate bei Myometriumbefall bis zu 1cm 43
3.9.3. Einfluß des Fieberindex auf die Heilungsrate bei Myometriumbefall über 1cm 44

D. Diskussion 45

E. Zusammenfassung 52

F. Literaturverzeichnis 53

A. Einleitung

Mit etwa 30 % aller Genitalkarzinome ist das Korpuskarzinom das zweithäufigste in diesem Bereich (12, 13). Dies macht die Bedeutung dieses Karzinoms für die weibliche Morbidität und Mortalität deutlich.
Die Prognose gilt mit 55 - 65 % (20, 34, 37, 38) noch als relativ günstig, sie hängt jedoch von vielen Faktoren ab.

1. Abhängigkeit vom Alter

Jüngere Patientinnen bis zu 40 Jahren können mit vollständiger Heilung rechnen, während bei den 41-60jährigen die Heilungsrate auf 87 % absinkt. Bei einem Alter von 61 bis 70 Jahren betragen die Heilungschancen noch 55 %, bei den über 70jährigen nur noch 38 % (59).

Als Ursache wird angegeben, daß in höherem Alter die undifferenzierten (74) und tiefer infiltrierenden Karzinome (7) vorherrschen.
Der Krankheitsgipfel und das Durchschnittsalter bei den Korpuskarzinomen liegt im 6. Lebensjahrzehnt (59, 69, 74).

2. Abhängigkeit vom Stadium

Nach dem Figo-Abkommen gilt für das Korpuskarzinom folgende Einteilung (21, 34, 37).

Stadium I: Das Karzinom ist auf das Corpus uteri beschränkt.

Stadium II: Das Karzinom hat Korpus und Zervix befallen.

Stadium III: Das Karzinom breitet sich außerhalb des Uterus, aber nicht außerhalb des kleinen Beckens aus.

Stadium IV: Das Karzinom hat die Grenzen des kleinen Bekkens überschritten oder die Blasen- bzw. Rektumschleimhaut befallen.

Dabei werden mit zunehmendem Stadium die Heilungsaussichten schlechter (20, 45, 52, 59, 69, 74).

Tavares et alii (69) geben dabei folgende Überlebensraten an:

Stadium I: 76,1 %
Stadium II: 53,5 %
Stadium III: 20,0 %
Stadium IV: 0 %

3. Abhängigkeit von der Eindringtiefe

Je tiefer das Karzinom in das Myometrium penetriert, desto schlechter wird die Prognose. Beschränkt sich das Karzinom nur auf die oberflächlichen Schleimhautschichten, bestehen die besten Heilungsaussichten (20, 50, 57, 58, 73, 78, 82). Vongtama (73) gibt für das Stadium I bei ausschließlichem Endometriumbefall eine 5-Jahres-Heilung von 84,5 % an, bei tieferer Invasion ins Myometrium dagegen nur noch von 65 %.

4. Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Die Heilungsaussichten verbessern sich mit zunehmender Differenzierung (51, 52, 55, 58, 74).
Roman et alii (55) geben für undifferenzierte Korpuskarzinome eine Heilungsrate von 51,3 %, für mitteldifferenzierte von 78,3 % und für hochdifferenzierte von 87,2 % an.

5. Abhängigkeit von der Therapie

Die Behandlung des Korpuskarzinoms erfolgte bis vor einigen Jahren weitgehend durch Vorbestrahlung mit darauf folgender Operation (48, 52, 53), während andere Autoren (23, 54, 69, 82) die primäre Operation mit darauffolgender Bestrahlung empfahlen oder in der Vorbestrahlung keine wesentlichen Vorteile mehr sahen (50, 78).

Keinen Einfluß auf die Prognose soll dagegen die Uteruslänge haben (57, 74).

6. Abhängigkeit von anderen Faktoren

Wurden bisher im wesentlichen pathologisch-histologische und therapeutische Faktoren mit Einfluß auf die Prognose angesprochen, so scheint auch ein Faktor wie das Auftreten von Fieber nach einem therapeutischen Eingriff einen Einfluß auf die Prognose zu haben (22, 26, 56, 77).
Runge und Gauwerky (56) wiesen 1949 darauf hin, daß Patientinnen, bei denen nach Bestrahlung eines Kollumkarzinoms Fieber auftrat, schlechtere Überlebenschancen haben.
1958 konnten Walch und Buttenberg (75) zeigen, daß durch

eine Antibiotikaprophylaxe das Auftreten von Fieber um etwa 50 % reduziert wird. Dadurch besserten sich die Heilungsraten beim Kollumkarzinom (14).

Dieser negative Effekt von Fieber auf die Heilungsaussichten eines Karzinoms steht jedoch im Gegensatz zu den Beobachtungen, die bei Spontanremissionen das Auftreten von Entzündungen und hohem Fieber als wesentliche Ursache ansehen (16, 32, 63).
Schon Trnka de Krzowitz (70) beschrieb 1775 die Heilung eines szirrhösen Mammakarzinoms im Anschluß an eine intermittierende Tertiana. Bruns (11) sprach im Jahre 1888 von dem günstigen Einfluß eines Erysipels auf die Prognose eines Melanosarkoms der Mamma.

Diese Beobachtungen führten zu Versuchen mit künstlicher Hyperthermie, wodurch das Karzinomwachstum gehemmt werden konnte (2, 3, 4, 31).
Experimentell konnte so Vollmar (71) 1941 mit Überwärmungsbädern im Tierversuch den günstigen Effekt einer hohen Temperatur auf den Karzinomverlauf zeigen.

Danach folgten erste Behandlungsversuche als Ganzkörperhyperthermie bei Patienten mit weit fortgeschrittener Karzinomausdehnung (2, 35). So berichten Kirsch und Schmidt (35) dabei in Einzelfällen von verbessertem Karzinomverlauf

So geht auch Selawry (65) davon aus, daß das Auftreten von Fieber den Verlauf eines Karzinoms, insbesondere bei Spontanremissionen, mitentscheidend beeinflußt,

Walk et alii (76) wiesen dann darauf hin, daß bisher die Bedeutung von postoperativem Fieber auf die Heilungschancen des Korpuskarzinoms noch nicht untersucht wurde.
Die vorliegende Arbeit soll sich nun erstmals mit dem Zusammenhang von Fieber und Prognose beim Korpuskarzinom befassen.

B. Material und Methode

1. Patientenerfassung

Um den in der Einleitung aufgezeigten Zusammenhang zu klären, wurden die Krankengeschichten der Patientinnen mit Korpuskarzinom Stadium I, die sich in den Jahren 1959-1973 in Behandlung der Universitätsfrauenklinik Tübingen befanden, sich dort operieren und bestrahlen ließen, herangezogen.
Die Beschränkung auf das Stadium I hatte zum Ziel, eine im Verhältnis zu fortgeschritteneren Stadien größere Patientenzahl zu erhalten. Zum Zeitpunkt der Erhebung im Jahre 1978 betrug der Beobachtungszeitraum aller Patientinnen mindestens 5 Jahre, sofern sie nicht früher dem Karzinom oder seinen Metastasen erlagen.

Um eine bessere Homogenität innerhalb der Patientinnengruppen erzielen zu können, wurde auf eine einheitliche Therapie besonderen Wert gelegt. Es erfolgte eine Beschränkung auf 2 Therapieschemen, die beide vollständig in der Universitätsfrauenklinik durchgeführt werden mußten.

a) Vorbestrahlung mit nachfolgender abdomineller Hysterektomie und Entfernung beider Adnexe.
b) abdominelle Hysterektomie mit Entfernung beider Adnexe und darauf folgender Nachbestrahlung.

Die Daten und Befunde der Patientinnen wurden auf ein Erhebungsheft übertragen, das auf den nächsten Seiten abgedruckt ist.

Erhebungsheft zur Job-Nr. 0359/1302/1/2 Winfried Haerer
keine Angabe→ Kästchen leer

1) Laufende Nummer der Patientin 1-3
2) Jahrgang der Journalnummer 4-5
3) Journalnummer ohne Jahrgang 6-11
4) Alter (vollendete Lebensjahre) 12-13

Anamnese und Befund

5) Menarche: bis 11J. (1), 12 (2),..., 18 (8), über 18 (9) 14
6) Menopause: in Zahlen 15-16
7) Zahl der Kinder: keine (0), in Zahlen 17-18
8) Größe: in cm 19-21
9) Gewicht: in kg 22-23
10) Übergewicht: in kg 24-25
11) Aborte: keine (0), in Zahlen 26
12) Blutung: keine (0), normal (1), Zwischenblutung (2), Kontaktblutung (3), postmenopausal (4) 27
13) Frühere Operationen: Uterus (1), Vagina (2), Adnexe (3), Magen-Darm (4), Galle (5), Niere (6), andere (7), keine (0) 28
14) Frühere Bestrahlung: keine (0), Cobalt intracavitär (1), Radium intracavitär (2), percutan (3) 29
15) Frühere Gefäßerkrankungen:
   a) Thrombophlebitis: nein (0), ja (1) 30
   b) tiefe Thrombose: nein (0), ja (1) 31
   c) Varizen: nein (0), ja (1) 32
16) Andere Erkrankungen:
   a) Diabetes: nein (0), ohne Insulin (1), mit I. (2) 33
   b) Herz-Kreislauf-Erkr.: nein (0), ohne Hypertonie (1), mit Hypertonie (2) 34
17) Harnwegs-Nierenerkr.: keine (0), Blasenentzündung (1), Pyelonephritis (2), andere (3) 35
18) Urinbefund bei Aufnahme:
   a) Bakterien: nein (0), ja (1) 36
   b) reichlich Leukozyten: nein (0), ja (1) 37
19) Uterus myomatosus: nein (0), ja (1) 38
20) Zytologie: Papanicolaou I (1),...,V (5) 39
21) Abrasio: o.B. (0), epitheliale Atypie (1), Ca-Stad. I (2), Stad. II (3), anderes (4) 40

Operation

22) Abras.-Op.-Intervall: in Wochen 41 ☐

23) Antibiotika: keine (0), praeop. prophylaktisch (1), praeop. mit Ind. (2), direkt nach Op. (3) 42 ☐

24) Praeop. vaginale Präparierung: Mysteclin (1), Milchsäurespülung (2), andere (3) 43 ☐

25) Art der Exstirpation:

a) vaginal (1), abdominal (2) 44 ☐

b) Hysterektomie (1), H. und Adnexe beidseits (2), Op. nach Wertheim (3) 45 ☐

c) Scheidenplastik: nein (0), ja (1) 46 ☐

26) Operationsdauer: in Stunden 47-48 ☐☐

27) Ausbreitung: Ca in situ (1), Ca nur Endometrium (2), Ca bis 0,5cm ins Myometrium (3), bis 1cm (4), bis 1,5cm (5), über 1,5cm (6), Ca bis Serosa (7), Ca-Stad. II (8), Stad. III (9) 49 ☐

28) Differenzierungsgrad: hoch (1), mittel (2), undiff. (3) 50 ☐

29) Tumorfreies Endometrium: nicht proliferiert (1), prolif. (2), sekret. (3), hyperplst. (4), atrophisch (5), Polyposis (6) 51 ☐

30) Aufenthaltsdauer nach Hysterektomie: in Tagen 52-53 ☐☐

Bestrahlung

31) keine (0), praeop. (1), postop. (2), beides (3) 54 ☐

32) Komplikationen nach praeop. Bestrahlung: nein (0), Fieber (1), anderes (2) 55 ☐

33) Bestrahlungs-Exstirp.-Intervall: in Wochen 56 ☐

34) Dosis: bis 2000R (1), bis 3000R (2), bis 4000R (3), darüber (4) 57 ☐

35) Radium: bis 600mgeh (1), bis 800 (2), bis 1000 (3) bis 1200 (4), darüber (5) 58 ☐

36) Kartenart 76 1

37) Projektnummer 77-80 0359

2. Karte

1-3 dupl.

Komplikationen

1) Komplikationen intraop.:
   a) Blutung ins Parametrium: nein (0), ja (1) — 4 ☐
   b) Blasenläsion: nein (0), ja (1) — 5 ☐
   c) Ureterläsion: nein (0), ja (1) — 6 ☐
   d) Darmläsion: nein (0), ja (1) — 7 ☐
   e) Entleerung von Zysteninhalt: nein (0), ja (1) — 8 ☐
   f) Narkosezwischenfall: nein (0), ja (1) — 9 ☐
2) Komplikationen postop.: nein (0), ja (1) — 10 ☐
3) Fieber
   a) Zeitpunkt: kein Fieber (0), am 2. Tag postop. (1), 3. Tag (2), 4. Tag (3), 5. Tag (4), 6. Tag (5), 7-10. Tag (6), 11.-14. Tag (7), 15.-20. Tag (8), darüber (9) — 11 ☐
   b) maximale Temperatur: in Grad Celsius — 12-14 ☐☐☐
   c) Fieberindex: in Grad C. x Stunden — 15-18 ☐☐☐☐
4) Wundheilungsstörungen vaginal:
   a) Hämatom: nein (0), ja (1) — 19 ☐
   b) Infiltration: nein (0), ja (1) — 20 ☐
   c) Abszeß: nein (0), ja (1) — 21 ☐
5) Wundheilungsstörungen abdominal:
   a) Hämatom: nein (0), ja (1) — 22 ☐
   b) Infiltration: nein (0), ja (1) — 23 ☐
   c) Abszeß: nein (0), ja (1) — 24 ☐
6) Blutung: nein (0), ja (1) — 25 ☐
7) Dehiszenz: nein (0), ja (1) — 26 ☐
8) Fisteln:
   a) Blasen-Scheiden-Fistel: nein (0), ja (1) — 27 ☐
   b) Darm-Scheiden-Fistel: nein (0), ja (1) — 28 ☐
   c) andere Fisteln: nein (0), ja (1) — 29 ☐
9) Entzündungen im kleinen Becken:
   a) Hämatom: nein (0), ja (1) — 30 ☐
   b) Abszeß: nein (0), ja (1) — 31 ☐
   c) Parametritis: nein (0), ja (1) — 32 ☐
   d) Pelveoperitonitis: nein (0), ja (1) — 33 ☐
10) Harnwegs-Nierenerkr.: nein (0), asymptomatische Bakteriurie (1), Blasenentz. (2), Pyelonephritis (3), anderes (4) — 34 ☐

11) Pulmonalerkr.: keine (0), Pharyngitis (1),
Bronchitis (2), Pneumonie (3), Embolie (4),
Infarkt (5), anderes (6) 35 ☐

12) Embolie: nein (0), ja (1) 36 ☐

13) Gefäßerkr.:

a) Thrombophlebitis: nein (0), Arm (1), Bein (2)
anderes (3) 37 ☐

b) Thrombose: nein (0), Arm oberfl. (1), Arm tief (2)
Bein oberfl. (3), Bein tief (4),
Beckenvenenthrombose (5), anderes (6) 38 ☐

14) Darmträgheit: keine (0), Subileus (1), Frühileus (2)
Spatileus (3) 39 ☐

15) Gastroint. Entzündungen: keine (0), Magen-Darm (1)
Galle (2), Hepatitis (3) 40 ☐

16) Weitere, noch nicht erfaßte Entzündungen:
keine (0), ja (1) 41 ☐

17) Sepsis/Endotoxinschock: nein (0), ja (1) 42 ☐

18) Revision: nein (0), ja-Blutung (1), ja-Ileus (2),
ja-anderes (3), geplant (4) 43 ☐

19) Rezidive/Metastasen:

a) Ort: keine (0), Vaginalstumpf (1), Parametrium (2),
Ovarien (3), Becken (4), übriges Skelett (5),
Leber (6), Lunge (7), andere (8) 44 ☐

b) Intervall bis Diagnose: bis jetzt o.B. (0),
in Jahren 45 ☐

20) Überlebte Zeit nach Op.:

a) zum jetzigen Zeitpunkt noch lebend: nein (0),
ja (1) 46 ☐

b) überlebte Zeit in Jahren 47-48 ☐☐

21) Fünf-Jahres-Heilung: nein (0), ja (1) 49 ☐

22) Verstorben an: Carcinom (1), Therapie (2),
andere Ursachen (3), keines (0) 50 ☐

23) Kartenart 76 2

24) Projektnummer 77-80 dupl.

Es ergab sich eine Gesamtzahl von 466 Patientinnen, die sich wie folgt nach den Therapieschemen verteilten.

Bestrahlung	Zahl der Pat.
Vorbestrahlt	155
Nachbestrahlt	311
Gesamt	466

Tab. 1: Häufigkeit beider Therapieschemen im Stadium I.

Die in Tabelle 1 angegebene Vorbestrahlung erfolgte intrauterin mit Co^{60} in einer Dosis von durchschnittlich 4000 R in 1,5 cm Abstand von der innersten Schleimhautschicht.
Die Nachbestrahlung wurde perkutan mit Telekobalt und in allen Fällen intravaginal mit Radium durchgeführt. Die Dosis betrug bei perkutaner Applikation durchschnittlich 5000 R, bei intravaginaler Anwendung 1500 mgeh.

2. Definition des Fieberindexes

Um ein Maß für die Menge des Fiebers zu erhalten, führte Ledger (41, 42) 1973 den Fieberindex mit einer Einheit grdxh in die gynäkologische Literatur ein.
Als Fiebergrenze setzte Ledger bei oraler Messung 99° Fahrenheit fest, das entspricht 37,2° Celsius (18).
Die Fläche der Fieberkurve über einer gedachten Abszisse bei 99°F entspricht nun genau dem Produkt des Fieberindexes, das in grdxh angegeben wird. Um die Fiebergrenze auf deutsche Verhältnisse zu übertragen, setzten wir die Grenze bei 37,5°C.
Ledger bestimmte die Temperatur 4mal täglich, nämlich um 8 Uhr, 12 Uhr, 16 Uhr und 20 Uhr.
Um Fieberindices miteinander vergleichen zu können, ist die

Zahl der Messungen weniger wichtig, wie die gleichen Zeitabstände, auf die auch Ledger (43) besonderen Wert legt.

Zur Erläuterung im Folgenden einige Beispiele:

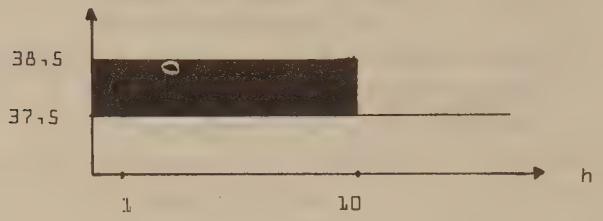

Abb. 1: Beispiel 1 zur Bestimmung des Fieberindex.

In Beispiel 1 beträgt die Höhe des Fieberindex 10 grdxh. 10 Stunden lang betrug das Fieber 38,5°C, das ist 1 grd über der Fiebergrenze 37,5° Celsius.

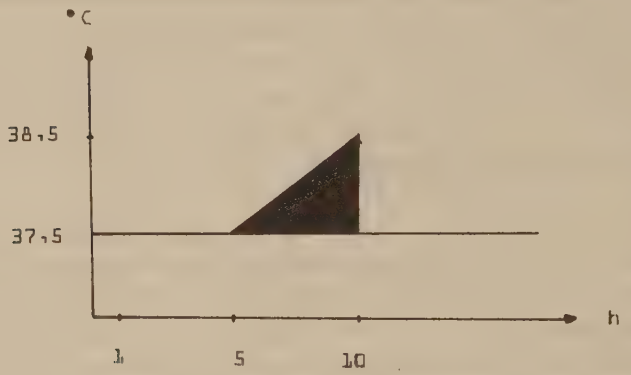

Abb. 2: Beispiel 2 zur Bestimmung des Fieberindex.

In Abbildung 2 steigt das Fieber in 5 Stunden auf 39,5°C. Die Berechnung erfolgt durch die Dreiecksfläche 5hx2grd:2, das ergibt dann eine Fieberindex von 5 grdxh.

Die Bestimmung des Fieberindexes erfolgte bei unserem Patientengut anhand der Fieberkurven in den Krankengeschichten

durch Ausrechnung der einzelnen Dreiecksflächen. Dabei wurde die Fiebermessung zweimal täglich oral durchgeführt, um 5^{30} Uhr und um 13 Uhr.

3. Bestimmung des Übergewichts

Das Übergewicht wurde aus der Differenz zwischen dem tatsächlichen Wert und mittleren Idealgewicht für die jeweilige Größe bestimmt (19).

4. Auswertung

Von den Erhebungsheften wurden alle Daten auf Lochkarten übertragen. Diese Lochkarten wurden mit Hilfe des IBM-Computers 370-138 des Institutes für medizinische Dokumentation (komm. Direktor: Prof. Dr. L. Koslowski) ausgewertet. Die statistischen Berechnungen der dabei aufgestellten Kontingenztafeln auf Signifikanzen erfolgte mittels des chi^2-Tests, des erweiterten chi^2-Test und bei Bedarf dann noch durch den Fisher-Yates-Test. Als Signifikanzniveau wurde $p<0,05$ angenommen. Der F-Test kam bei dem Vergleich der Mittelwerte bei Messungen zur Anwendung.
Die Beratung bei diesen statistischen Berechnungen übernahmen Dr. Rietsch und Prof. Dr. Dietz vom Institut für medizinische Biometrie (Direktor: Prof. Dr. K. Dietz).

C. Ergebnisse

1. Vergleich der Heilungschancen zwischen beiden Therapiearten

Bestrahlung	Zahl d. Pat.	geheilt	5-Jahr.-Heil.	Stat.
Vorbestrahlt	155	116	74,8 %	p<0,06
Nachbestrahlt	311	255	82,0 %	

Tab. 2: Heilungsraten des Stadium I in Abhängigkeit von der Therapieart.

Von den 311 Frauen mit Nachbestrahlung wurden 255 geheilt, das sind 82 %. Bei den 155 Vorbestrahlten überlebten nur 116, das entspricht 74,8 %.
Mit $p<0,06$ ist der Unterschied jedoch sehr knapp statistisch nicht signifikant. Bei geringfügig größerer Patientenzahl innerhalb der Vorbestrahlten und bei gleicher Heilungsrate wäre der Unterschied signifikant.

Um Einflüsse hinsichtlich einer unterschiedlichen Therapieart auszuschalten, wird im weiteren Untersuchungsgang jede Therapieart für sich untersucht.

2. Ergebnisse der Vorbestrahlten

2.1. Durchschnittswerte und Komplikationen

		Standardabweichung
Alter:	60,9 Jahre	±8,46
Menarche:	14,7 Jahre	±1,71
Menopause:	mit 49,7 Jahren	±8,6
Größe:	1,60 m	±0,06
Gewicht:	74 kg	±14,0

Diese Werte sind die Durchschnittsgrößen der 155 vorbestrahlten Patientinnen.
Im Rahmen der Therapie kam es bei diesem Patientengut in folgender Häufigkeit zu Komplikationen.

Harnwegsinfekte:	39 Pat.
Pulmonale Komplik.:	17 Pat.
Abdom. Infiltrate:	4 Pat.
Abdom. Hämatome:	4 Pat.
Vag. Infiltrate:	8 Pat.
Vag. Hämatome:	1 Pat.
Parametritis:	2 Pat.
Thrombosen:	5 Pat.

2.2. Vergleich der Heilungsraten hinsichtlich des Differenzierungsgrades

Diff.grad	Zahl d. Pat.	geheilt	5-Jahr.-Heil.	Statistik
hoch	71	57	80,3 %	
mittel	74	53	71,6 %	p<0,26
undiff.	10	6	60,0 %	

Tab. 3: Heilungsraten der Vorbestrahlten in Abhängigkeit eines unterschiedlichen Differenzierungsgrades.

Tabelle 3 zeigt, daß die Heilungsraten mit zunehmender Entdifferenzierung schlechter werden. Mit $p<0,26$ ist der Unterschied jedoch eindeutig nicht signifikant.
Daher wird innerhalb der Vorbestrahlten im weiteren Untersuchungsgang der Differenzierungsgrad nicht mehr berücksichtigt.

2.3. Vergleich der Heilungsraten hinsichtlich der Eindringtiefe

Eindringtiefe	Zahl d. Pat.	geheilt	5-Jahr.-Heil.	Stat.
Endometrium	69	55	79,7 %	
bis 1cm Myom.	63	41	65 %	p<0,06
über 1cm Myom.	23	20	86,9 %	

Tab. 4: Heilungsraten der Vorbestrahlten in Abhängigkeit von der Eindringtiefe.

Bei der größten Eindringtiefe erhält man mit 86,9 %, 20 von 23 Patientinnen werden geheilt, die beste Heilungsrate. Be-

schränkt sich das Karzinom nur auf das Endometrium, werden nur 79,4 % oder 55 von 69 Patientinnen geheilt. Mit 65 % für eine mittlere Eindringtiefe bedeutet dies die schlechteste Prognose. Da die Zahl der Patientinnen innerhalb der verschiedenen Gruppen recht unterschiedlich ist, wird das Ergebnis nicht weiter interpretiert.

2.4. Verteilung der max. Temperatur

Fieber/kein Fieber	Zahl d. Pat.	Anteil in %
Fieber	121	78 %
kein Fieber	34	22 %

Tab. 5: Anteil der Patientinnen mit Fieber bzw. ohne Fieber innerhalb der Vorbestrahlten.

Bei 78 % der vorbestrahlten Patientinnen tritt postoperativ Fieber auf.

Dieses Fieber verteilt sich hinsichtlich der maximalen Temperatur wie in der folgenden Abbildung 3 dargestellt.

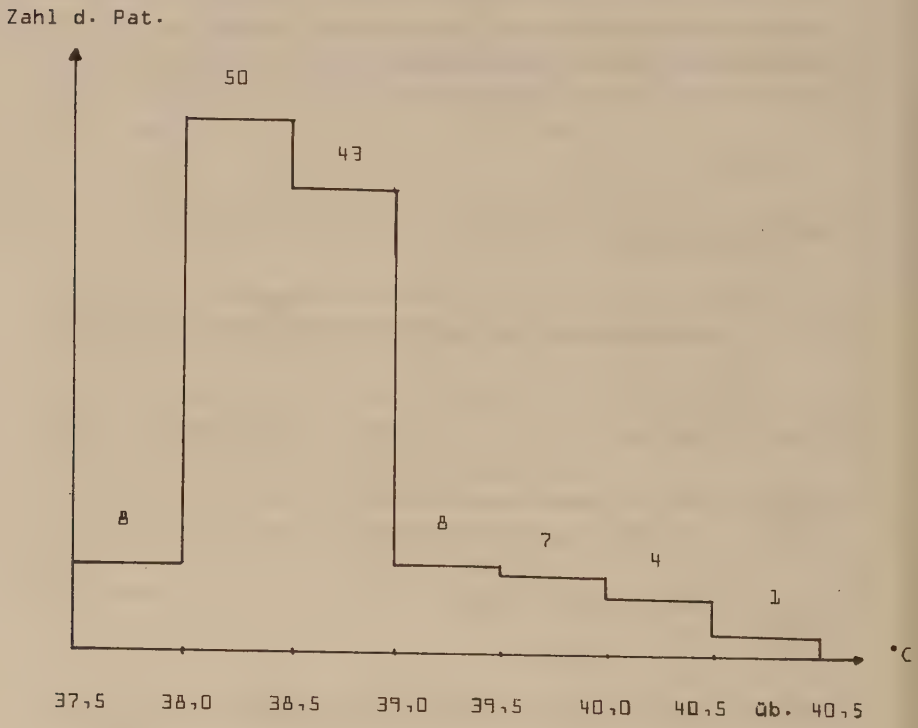

Abb. 3: Verteilung der maximalen Temperatur innerhalb der Gruppe der Vorbestrahlten.

Abbildung 3 zeigt, daß die größte Häufigkeit im Bereich 38,0 - 38,4°C liegt. 50 von 121 Patientinnen haben diese Temperaturen. 43 Patientinnen liegen zwischen 38,5 - 38,9°C. Bei weiter zunehmendem Fieber wird die Zahl dann rasch kleiner.

2.5.Verteilung des Fieberindex

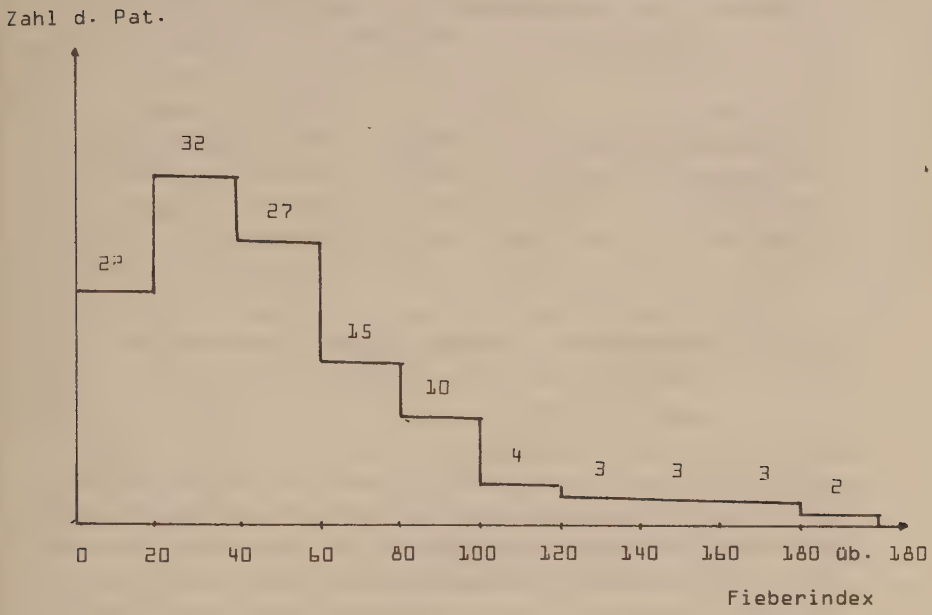

Abb. 4: Verteilung des Fieberindex innerhalb der Gruppe der Vorbestrahlten.

Innerhalb eines Fieberindex von 21-40 grdxh besteht mit 32 von 121 fieberhaften Patientinnen die größte Häufigkeit. Im Bereich von 41-60 grdxh folgen 27 Patientinnen, dies ist die zweitgrößte Häufigkeit.

2.6.Einfluß der max. Temperatur auf die Heilungsrate

Fieber	Zahl d. Pat.	geheilt	5-Jahr.-Heil.	Statistik
0	34	26	76,4 %	
37,5-38,1	21	17	81,0 %	
38,2-38,3	30	24	80,0 %	
38,4-38,5	26	20	76,9 %	p<0,20
38,6-39,0	29	22	75,9 %	
über 39	15	8	53,3 %	

Tab. 6: Heilungsraten innerhalb der Vorbestrahlten bei steigender Temperatur.

Die Gruppeneinteilung im Hinblick auf die steigende max. Temperatur erfolgte in der Absicht, in jeder Gruppe etwa die gleiche Anzahl von Patientinnen zu erhalten.
Die Patientinnen mit leicht erhöhter Temperatur (37,5 - 38,1° C) haben mit 81 % die beste Prognose, während sie bei den Patientinnen mit dem höchsten Fieber mit 53,3 % am schlechtesten ist.
Mit $p<0,20$ sind die Unterschiede jedoch nicht signifikant, da die Patientenkollektive und die prozentualen Unterschiede relativ gering sind. Es besteht aber die eindeutige Tendenz, daß mit zunehmendem Ansteigen der max. Temperatur die Heilungsaussichten schlechter werden.

2.7.Einfluß des Fieberindex auf die Heilungsraten

Fieberindex	0	1-30	31-60	über 60
geheilt 5-Jahr.-Heil.	26 76,4%	34 82,9%	30 73,2%	27 69,2%
Satistik	p<0,53			

Tab. 7: Heilungsraten innerhalb der Vorbestrahlten bei steigendem Fieberindex.

Tabelle 7 zeigt, daß die Patientinnen mit leicht erhöhtem Fieberindex (1-30) die beste Prognose haben, 82,9 % werden geheilt. Mit 69,2 % haben die Patientinnen mit dem höchsten Fieberindex (über 60) die schlechtesten Heilungsaussichten. Die Unterschiede sind mit p<0,53 nicht signifikant, jedoch werden auch hier mit steigendem Fieberindex die Heilungschancen ungünstiger.

3. Untersuchung der Nachbestrahlten

3.1. Einfluß des Differenzierungsgrades auf die Heilungsraten

Diff.grad	hoch	mittel	undiff.
Zahl d. Pat.	156	121	34
geheilt	131	100	24
5-Jahr.-Heil.	84,0 %	82,6 %	70,5 %
Statistik		p<0,17	

Tab. 8: Heilungsraten innerhalb der Nachbestrahlten bei unterschiedlichem Differenzierungsgrad.

Mit zunehmender Entdifferenzierung wird die Prognose schlechter. Die Hoch- und Mitteldifferenzierten liegen mit 84 %, bzw. 82,6 % eng zusammen. Die Undifferenzierten fallen mit 70,5 % deutlich ab, jedoch bei einer kleinen Kollektivgröße von 34 Patientinnen.
Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant. Im weiteren Untersuchungsgang wird daher hinsichtlich des Differenzierungsgrades nicht unterteilt.

3.2. Einfluß der Eindringtiefe auf die Heilungsraten

Eindringt.	Endometr.	bis 1cm Myom.	über 1cm Myom.
Zahl d. Pat.	88	131	92
geheilt	79	112	64
5-Jahr.-Heil.	89,7 %	85,5 %	69,5 %
Satistik		p<0,01	

Tab. 9: Heilungsraten innerhalb der Nachbestrahlten bei zunehmender Eindringtiefe.

Mit zunehmender Eindringtiefe wird die Prognose schlechter. Die Patientinnen, bei denen sich das Karzinom aufs Endometrium beschränkt, haben mit 89,7 % die beste Heilungsrate.
Bei weiterem Vordringen verschlechtert sich die Prognose auf 85,5 %, um bei der größten Eindringtiefe mit 69,5 % die schlechtesten Heilungsaussichten zu bieten.
Mit $p<0,01$ ist der Unterschied hochsignifikant, daher wird im weiteren Untersuchungsgang jede Eindringtiefe gesondert betrachtet.

3.3. Nebenbefunde bei nachbestrahlten Patientinnen

Eindringt.	Endomet.	bis 1cm Myom.	üb. 1cm Myom.
Zahl d. Pat.	88	131	92
Alter in J. Standardabw.	58,2 ±8,3	59,5 ±7,5	60,5 ±8,3
Menarche mit Standardabw.	15 ±1,6	14,7 ±1,7	14,7 ±1,7
Menopause mit Standardabw.	50,3 ±7,6	50,1 ±7,6	49,8 ±8,6
Größe in cm Standardabw.	159,6 ±5,9	159,6 ±10,7	157,7 ±10,8
Gewicht in kg Standardabw.	69,2 ±11,3	71,9 ±13,4	69,8 ±12,0

Tab. 10: Verschiedene Durchschnittswerte bei steigender Eindringtiefe

Auffallend ist sowohl, daß mit steigender Eindringtiefe das durchschnittliche Alter der Patientinnen ansteigt, wie auch, daß das Alter, in dem die Patientinnen in die Menopause eintreten, abfällt.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Eindringtiefen sind jedoch alle statistisch nicht signifikant.

3.4. Komplikationen bei nachbestrahlten Patientinnen

Eindringt.	Endometr.	bis 1cm Myom.	üb. 1cm Myom.
Gesamtzahl	88= 100 %	131= 100 %	92= 100 %
Häm. vag.	0= 0 %	1= 0,8 %	1= 1,1 %
Infilt.vag.	3= 3,4 %	0= 0 %	1= 1,1 %
Häm. abd.	2= 2,2 %	1= 0,8 %	1= 1,1 %
Infilt.abd.	3= 3,4 %	2= 1,5 %	4= 4,3 %
Dehiszenz	5= 5,6 %	3= 2,3 %	3= 3,3 %
Harnwegeerk.	14=15,9 %	19=14,5 %	19=20,7 %
Pulmon.Erkr.	4= 4,6 %	16=12,2 %	11=12,0 %
Thrombosen	2= 2,3 %	5= 3,8 %	3= 3,3 %
Weitere Entz.	3= 3,4 %	5= 3,8 %	4= 4,3 %

Tab. 11: Komplikationen bei Nachbestrahlten.

Die Berechnungen der Komplikationshäufigkeiten innerhalb der verschiedenen Eindringtiefen auf signifikante Unterschiede zeigten immer einen negativen Ausfall.
In dieser Hinsicht sind die drei Eindringtiefen also homogen.

3.5. Anteil der Patientinnen mit Fieber

	Gesamtzahl	mit Fieber	Anteil in %
Endometrium	88	61	69 %
bis 1cm Myom	131	102	78 %
Üb. 1cm Myom	92	72	78 %

Tab. 12: Anteil der fieberhaften nachbestrahlten Patientinnen.

Beschränkt sich das Karzinom auf das Endometrium, beträgt der Anteil der fieberhaften Reaktionen 69 %. Bei den beiden anderen Gruppen mit tieferem Eindringen jeweils 78 %. Diese Unterschiede zwischen den Eindringtiefen sind statistisch nicht signifikant.

Betrachtet man alle Eindringtiefen zusammen, so haben 235 von 311 Patientinnen postoperativ Fieber, das entspricht dann einem Gesamtanteil von 76 %.

3.6. Verteilung der max. Temperatur

3.6.1. Verteilung der max. Temperatur bei Endometriumbefall

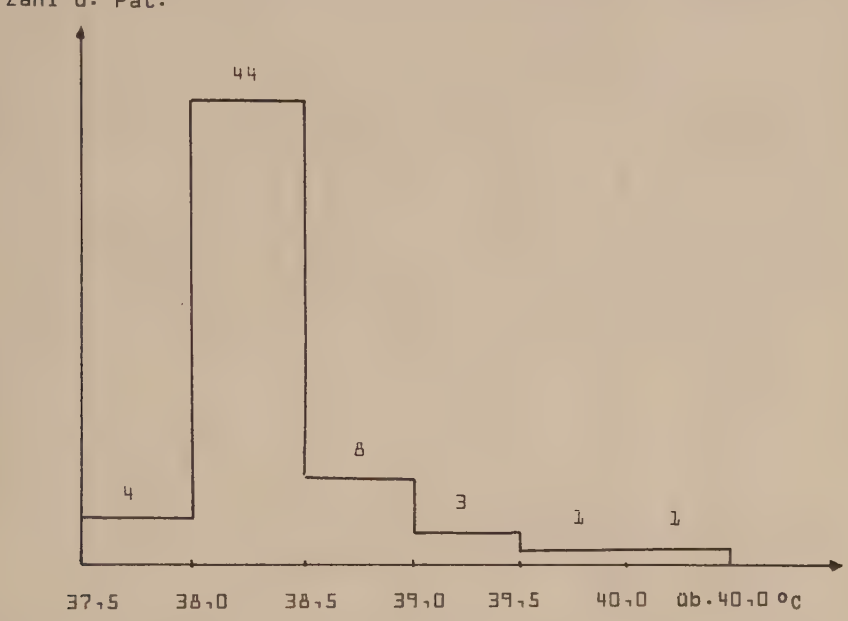

Abb. 5: Verteilung der max. Temperatur bei Endometriumbefall.

Der Häufigkeitsgipfel liegt im Bereich 38,0°C-38,4°C, 44 von 61 Patientinnen haben diese Temperaturen postoperativ erreicht.

3.6.2. Verteilung der max. Temperatur bei Myometriumbefall bis zu 1cm.

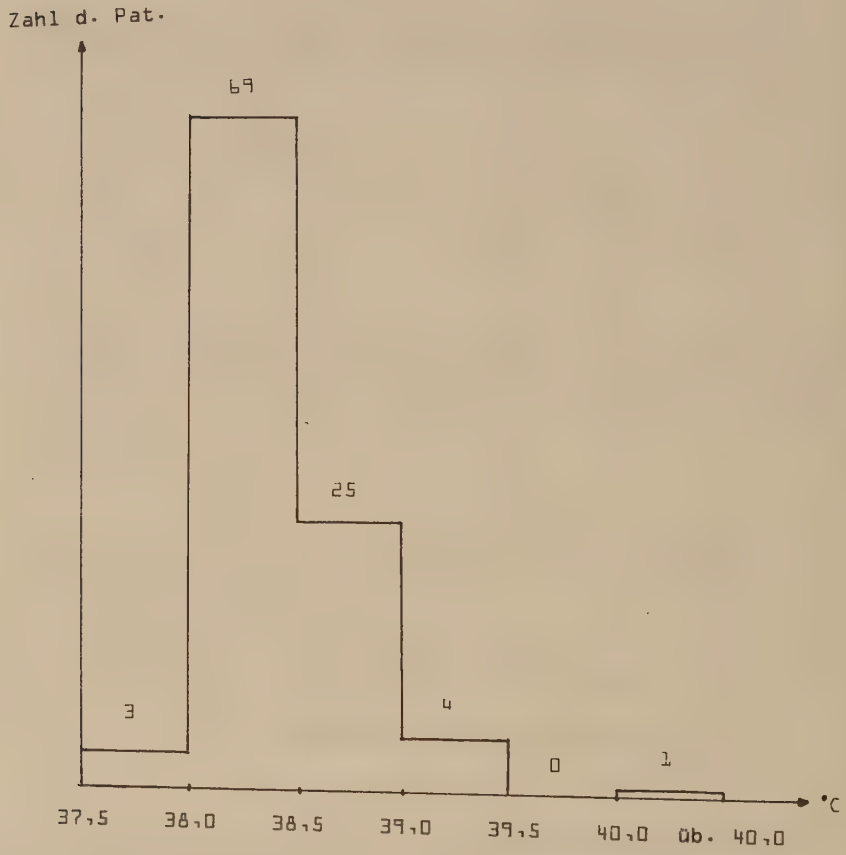

Abb. 6: Verteilung der max. Temperatur bei einer Eindringtiefe bis zu 1cm ins Myometrium.

Auch hier liegt die größte Häufigkeit im Bereich 38,0°C-38,4°C. 69 von 102 Patientinnen erreichen diese Temperaturwerte. 25 Patientinnen sind zwischen 38,5 und 38,9°C.

3.6.3. Verteilung der max. Temperatur bei einem Myometriumbefall von über 1 cm.

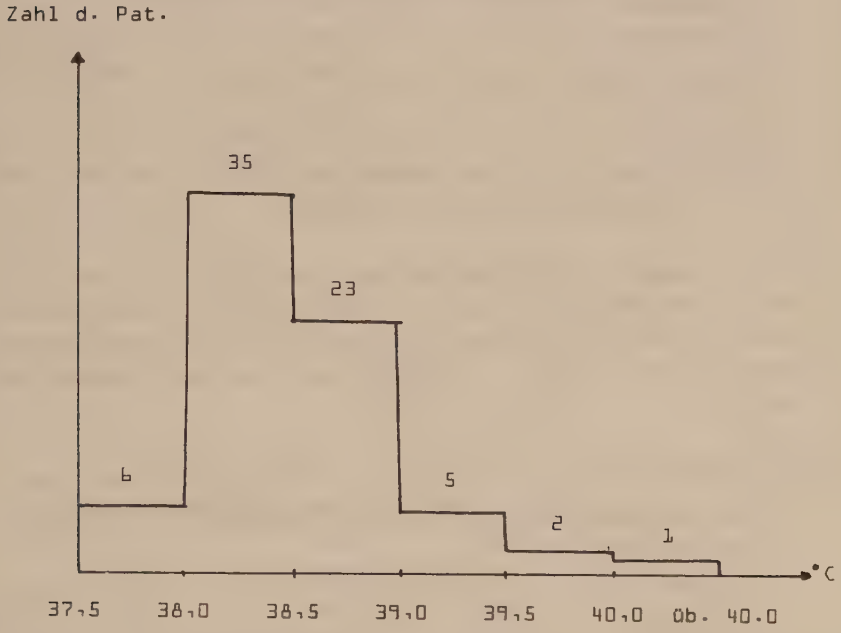

Abb. 7: Verteilung der max. Temperatur bei Myometriumbefall von über 1 cm.

Die größte Häufigkeit liegt erneut im Bereich 38,0°C-38,4°C mit 35 von 72 Patientinnen, gefolgt vom Bereich 38,5°C-38,9°C mit 23 Patientinnen.

3.6.4. Vergleich der Fieberverteilung bei verschiedenen Eindringtiefen

	Endometr.	bis 1cm Myom.	über 1cm Myom.
Gesamtzahl	61	102	72
dav.38,0-38,4	44	69	35
Anteil in %	72,1 %	68,7 %	48,6 %
Statistik		p<0,01	

Tab. 13: Anteil der Patientinnen im Bereich 38,0°C-38,4°C bei zunehmender Eindringtiefe.

Mit zunehmender Eindringtiefe wird der Anteil der Patientinnen mit Fieber, die im Bereich von 38,0°C bis 38,4°C liegen, statistisch hochsignifikant geringer. Bei Endometriumbefall sind es 72,1 %, bei einem Eindringen von über 1cm nur noch 48,6 %.

	Endometr.	bis 1cm Myom.	über 1cm Myom.
Gesamtzahl	61	102	72
38,5-38,9	8	25	23
Anteil in %	13,1 %	24,5 %	31,9 %
Statistik		p<0,01	

Tab.14: Anteil der Patientinnen im Bereich 38,5°C-38,9°C bei zunehmender Eindringtiefe.

Während im Bereich von 38,0°C bis 38,4°C die Häufigkeit der Patientinnen mit zunehmender Eindringtiefe abnahm, nimmt sie nun zwischen 38,5°C und 38,9°C zu.
Bei geringster Eindringtiefe sind es 13,1 %, bei der größten bereits 31,9 %. Die Unterschiede sind statistisch hochsignifikant.

Man kann also feststellen, daß sich mit zunehmender Eindringtiefe die Temperaturen nach oben verschieben.

3.7. Verteilung des Fieberindex

3.7.1. Verteilung des Fieberindex bei Endometriumbefall

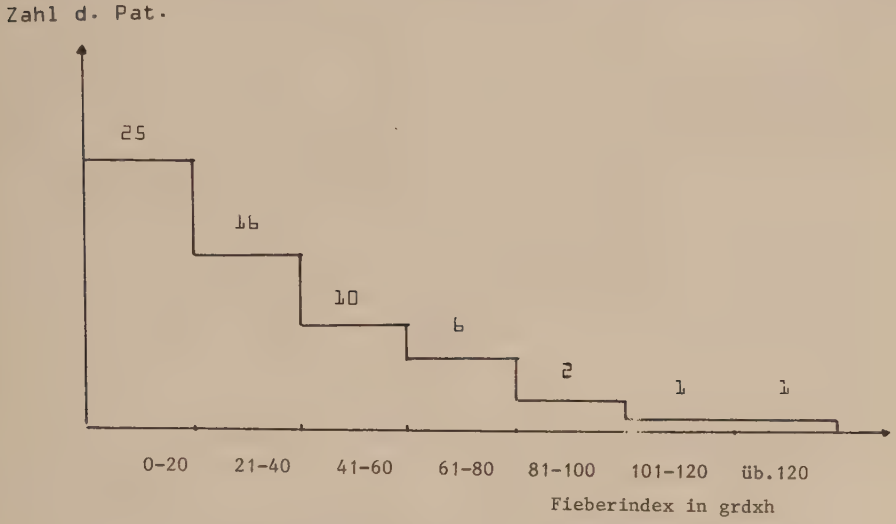

Abb. 8: Verteilung des Fieberindex bei Endometriumbefall.

Die größte Häufigkeit sieht man im Bereich 0 bis 20 grdxh, 25 von 61 Patientinnen erreichen diese Werte. Mit zunehmenden Fieberindex werden die Häufigkeiten dann immer kleiner.

3.7.2. Verteilung des Fieberindex bei Myometriumbefall bis zu 1cm

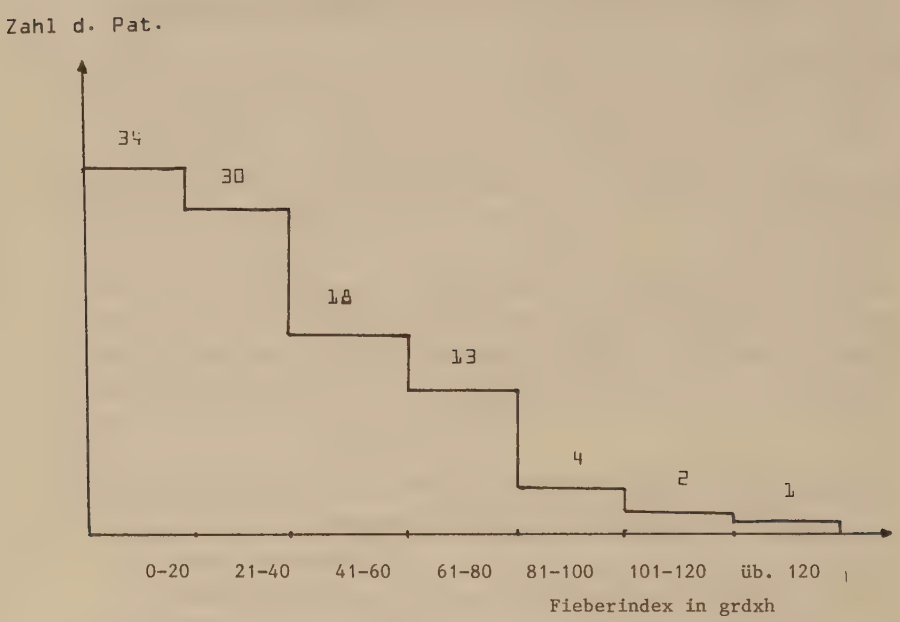

Abb. 9: Verteilung des Fieberindex bei einer Eindringtiefe bis zu 1cm ins Myometrium.

Abbildung 9 zeigt, daß die größte Häufigkeit mit 34 von 102 Patientinnen im Bereich 0 bis 20 grdxh liegt. Mit steigendem Fieberindex werden die Häufigkeiten immer geringer.

3.7.3. Verteilung des Fieberindex bei Myometriumbefall über 1cm

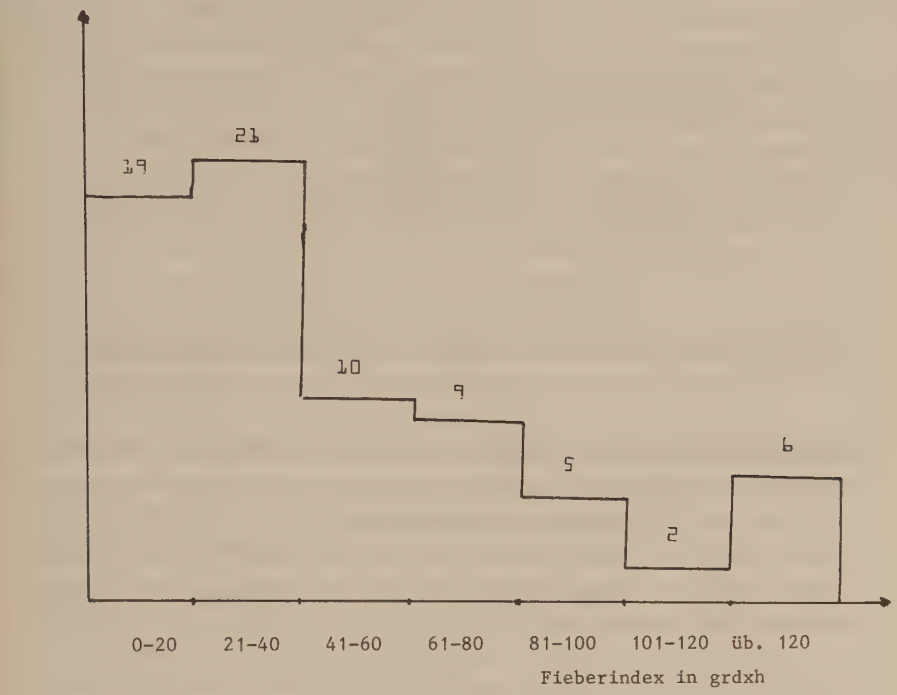

Abb. 10: Verteilung des Fieberindex bei einer Eindringtiefe über 1cm ins Myometrium.

In Abbildung 10 wird dargestellt, daß die größte Häufigkeit im Bereich 21 bis 40 grdxh und nicht zwischen 0 und 20 grdxh wie bei den anderen Eindringtiefen liegt. Im Bereich 0 bis 20 grdxh sind 19, von 21 bis 40 grdxh 21 von 72 Patientinnen.

3.7.4. Vergleich der Fieberindexverteilungen bei zunehmender Eindringtiefe

	Endometrium	bis 1cm Myom.	über 1cm Myom.
Gesamtzahl	61	102	72
von 0-20	25=41 %	34=33,3 %	19=26,4 %
Statistik	p<0,05		
von 21-40	16=26,2 %	30=29,4 %	21=29,2 %
Statistik	p<0,80		

Tab. 15: Vergleich der Häufigkeiten des Fieberindex in bestimmten Bereichen bei zunehmender Eindringtiefe.

Die Tabelle 13 zeigt, daß im Bereich 0 bis 20 grdxh die Häufigkeit mit zunehmender Eindringtiefe abnimmt. Dies Ergebnis ist mit $p<0,05$ statistisch signifikant.
Zwischen 21 und 40 grdxh sind bei allen Eindringtiefen annähernd die gleichen prozentualen Häufigkeiten, dabei zeigt sich keine Signifikanz.

3.8. Einfluß der max. Temperatur auf die Heilungsraten bei zunehmender Eindringtiefe

3.8.1. Einfluß der max. Temperatur auf die Heilungsrate bei Endometriumbefall

Fieberhohe	0	37,5-38,1	38,2-38,3	üb. 38,3
Zahl d. Pat.	27	24	19	18
geheilt	26	20	16	17
5-Jahr.-Heil.	96,3 %	83,3 %	84,2 %	94,4 %
Statistik	p<0,10			

Tab. 16: Heilungsraten bei Endometriumbefall und bei steigender max. Temperatur.

Die Gruppeneinteilung ist für alle 3 Eindringtiefen gleich und erfolgte in der Absicht, in jeder Gruppe etwa die gleiche Anzahl von Patientinnen zu erhalten.
Die beste Prognose mit 96,3 % haben die Patientinnen ohne Fieber.
Tritt Fieber auf, so sinkt bei leicht erhöhter Temperatur (37,5°C - 38,1°C) die Heilungsrate auf 83,3 % ab. Mit steigendem Fieber werden die Heilungschancen immer besser. In der höchsten Temperaturgruppe (über 38,3°C) liegt die Heilungsrate bei 94,4 %, es stirbt genauso nur 1 Patientin wie in der Gruppe ohne Fieber.
Mit p<0,10 zeigt sich jedoch keine Signifikanz.

3.8.2. Einfluß der max. Temperatur auf die Heilungsrate bei Myometriumbefall bis zu 1cm

Fieberhöhe	0	37,5-38,1	38,2-38,3	üb. 38,3
Zahl d. Pat.	29	36	31	35
geheilt	25	32	23	32
5-Jahr.-Heil.	86,2 %	88,9 %	74,2 %	91,4 %
Statistik	p<0,10			

Tab. 17: Heilungsraten bei einer Eindringtiefe bis zu 1 cm ins Myometrium bei steigender Temperatur.

Die beste Prognose haben mit 91,4 % die Patientinnen mit dem höchsten Fieber. Bei niederem Fieber sind die Heilungsraten schlechter.
Von 37,5°C bis 38,1°C werden 88,9 %, von 38,2°C bis 38,3°C dagegen nur noch 74,2 % geheilt.

Wie bei ausschließlichem Endometriumbefall begünstigt also auch hohes Fieber die Prognose, jedoch bei p<0,10 ohne Signifikanz.

3.8.3. Einfluß der max. Temperatur auf die Heilungsrate bei Myometriumbefall über 1 cm

Fieberhöhe	0	37,5-38,1	38,2-38,3	über 38,3
Zahl d. Pat.	20	18	19	35
geheilt	13	13	15	23
5-Jahr.-Heil.	65 %	72,2 %	78,9 %	65,7 %
Statistik		p<0,73		

Tab. 18: Heilungsraten bei einer Eindringtiefe von über 1 cm ins Myometrium bei steigender Temperatur.

Patientinnen ohne Fieber werden zu 65 % geheilt. Tritt Fieber auf, wird bis zu einer Höhe von 38,3°C die Prognose besser. Im Bereich 37,5°C bis 38,1°C erhält man 72,2 %, von 38,2°C bis 38,3°C 78,9 % Fünfjahresheilungen. Steigt das Fieber weiter (über 38,3°C) fällt die Heilungsrate auf 65,7 % zurück. Hohes Fieber wirkt sich jetzt also ungünstig auf die Prognose aus, jedoch erneut nicht signifikant.

3.9. Einfluß des Fieberindex auf die Heilungsraten bei zunehmender Eindringtiefe

3.9.1. Einfluß des Fieberindex auf die Heilungsrate bei Endometriumbefall

Fieberindex	0	1-19	20-30	31-45	üb. 45
Zahl d. Pat.	27	19	13	9	20
geheilt	26	15	11	8	19
5-Jahr.-Heil.	96,3%	78,9%	84,6%	88,6%	95%
Statistik	p<0,10				

Tab. 19: Heilungrate bei Endometriumbefall und steigendem Fieberindex.

Ohne Fieber besteht mit 96,3 % die beste Prognose, 26 von 27 Patientinnen werden geheilt. Sobald Fieber in Form eines niederen Fieberindex auftritt, verschlechtert sich die Heilungsrate auf 78,9 %. Mit steigendem Fieberindex wird die 5-Jahres-Heilung dann kontinuierlich besser.
Bei einem sehr hohen Fieberindex (über 45 grdxh) liegt die Heilungsrate bei 95 %, 19 von 20 werden geheilt.

Ein hoher Fieberindex ist der Prognose genauso förderlich wie kein Fieber. Ein leicht erhöhter Fieberindex dagegen scheint die Prognose zu verschlechtern. Mit p<0,10 besteht keine Signifikanz.

3.9.2. Einfluß des Fieberindex auf die Heilungsrate bei Myometriumbefall bis zu 1cm

Fieberindex	0	1-19	20-30	31-45	üb. 45
Zahl d. Pat.	29	23	24	18	37
geheilt	25	19	20	17	32
5-Jahr.-Heil.	86,2%	82,6%	83,3%	94,4%	86,1%
Statistik	p<0,40				

Tab. 20: Heilungsrate bei einer Eindringtiefe bis zu 1cm ins Myometrium bei steigendem Fieberindex.

Ohne Fieber haben die Patientinnen eine Prognose von 86,2 %, 25 von 29 werden geheilt. Sobald Fieber auftritt, verschlechtert sich die Heilungsrate. Bei einem leicht erhöhten Fieberindex bis zu 19 grdxh beträgt sie 82,9 %. Mit zunehmendem Fieberindex verbessern sich die Heilungsaussichten stetig bis zu einem Wert von 94,4 % bei einem Fieberindex von 31 bis 45 grdxh.
Bei sehr hohem Fieberindex dagegen verschlechtern sich die Heilungschancen, nur noch 86,1 % werden geheilt.

Ein sehr hoher Fieberindex wirkt sich also eher ungünstig auf die Heilungsergebnisse aus.

3.9.3. Einfluß des Fieberindex auf die Heilungsrate bei Myometriumbefall über 1cm

Fieberindex	0	1-19	20-30	31-45	üb. 45
Zahl d. Pat.	20	12	17	13	30
geheilt	13	8	12	12	19
5-Jahr.-Heil.	65 %	66,7 %	70,6 %	92,3 %	63,6 %
Statistik	p<0,10				

Tab. 21: Heilungsrate bei einer Eindringtiefe von über 1cm ins Myometrium bei steigendem Fieberindex.

Ohne Fieber besteht eine Heilungsrate von 65 %. Mit zunehmendem Fieberindex verbessern sich die Heilungsaussichten bis zu 92,3 % bei einem Fieberindex von 31 bis 45 grdxh. Steigt der Fieberindex weiter, verschlechtert sich die Prognose deutlich auf 63,6 %.

Wieder erhält man das Ergebnis, daß sich ein hoher Fieberindex eher ungünstig auf die Heilungschancen auswirkt. Ein mittlerer Wert wirkt sich dagegen eher günstig aus, jedoch bei p<0,10 ohne eindeutige Signifikanz.

D. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden 466 Fälle mit Korpuskarzinom Stadium I der Universitätsfrauenklinik Tübingen untersucht, die sich dort in den Jahren 1959 bis 1973 in Behandlung befanden.
Beim Vergleich der beiden Therapiearten (Vorbestrahlung versus Nachbestrahlung) zeigten die nachbestrahlten Patientinnen mit 82 % gegenüber den vorbestrahlten mit 74,8 % die besseren Heilungsraten. Aufgrund der relativen kleinen Patientinnenzahl innerhalb der Vorbestrahlten (155 zu 311 Nachbestrahlten) war trotz des relativ großen prozentualen Unterschieds die Signifikanz mit $p<0,06$ negativ. Ähnliche Ergebnisse erhielt auch Tavares (69) bei Patientinnen mit Korpuskarzinom im Stadium I, bei externer Nachbestrahlung erzielte er in 84,6 %, bei den vorbestrahlten Patientinnen in 75 %. Fünfjahresheilungen. Andere Autoren (8, 54) berichten ebenfalls über günstige Effekte der Nachbestrahlung auf die Prognose, während Carmichael (15) und Nolan (50) der Vorbestrahlung den Vorzug geben.

Hinsichtlich eines unterschiedlichen Differenzierungsgrades konnten im vorliegenden Patientengut keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Bei den Nachbestrahlten liegen die Hochdifferenzierten mit 84 % und die Mitteldiffernzierten mit 82,6 % 5-Jahres-Heilung eng beieinander, während die Undifferenzierten bei der geringen Anzahl von 34 Patientinnen zu 70,5 % geheilt werden. Ähnliche Ergebnisse werden auch von den folgenden Autoren angegeben.

	Hochdiff.	Mitteldiff.	Undiff.
Salazar (58)	83 %	90 %	76 %
Roman (55)	87,2 %	78,3 %	51,3 %
Wade (74)	89,4 %	83,5 %	68,4 %

Tab. 22: Angaben der Heilungsraten bei verschiedenen Autoren und unterschiedlichem Differenzierungsgrad.

Bei den Nachbestrahlten konnte gezeigt werden, daß die Prognose des Karzinoms hochsignifikant von der Eindringtiefe mitbestimmt wird. Im untersuchten Patientengut erhielt man für ausschließlichen Endometriumbefall 89,7 %, für eine Eindringtiefe bis zu 1cm ins Myometrium 85,5 % und für eine Eindringtiefe von über 1cm ins Myometrium 69,5 % 5-Jahres-Heilungen.
Eine Bestätigung finden diese Ergebnisse durch Vongtama (73), der bei alleinigem Endometriumbefall eine Heilungsrate von 84,5 %, bei Myometriumbefall nur noch von 65 % angibt. Whetham (78) nennt 72,1 % für Endometriumbefall, 71,7 % für leichte und 61,2 % für tiefe Myometriuminvasion.

Eine Abhängigkeit vom Alter konnte im vorliegenden Patientengut innerhalb des Stadiums I nicht gezeigt werden, obwohl mit zunehmender Eindringtiefe das durschnittliche Alter anstieg, jedoch nicht in signifikanter Weise. Aber es muß erwähnt werden, daß Bergsjö (7) darauf hinweist, daß mit steigendem Alter die tiefer infiltrierenden Karzinome vorherrschen. Auch Sall (59) teilt mit, daß in höherem Alter eine schlechtere Prognose besteht.

Die Hauptfragestellung betraf den Einfluß von postoperativ auftretendem Fieber auf die Heilungsaussichten des Korpuskarzinoms, was zum ersten Mal in der vorliegenden Arbeit untersucht werden sollte.
Dabei zeigten sich in unserem Patientengut die folgenden Er-

gebnisse.
Bei den vorbestrahlten Patientinnen verschlechterte sich mit zunehmendem Fieber die Prognose. Die Patientinnen mit dem höchsten Fieber hatten die schlechtesten Heilungsaussichten. Bei leichtem Fieber betrug die Heilungsziffer 81 %, bei steigender Temperatur fiel sie beständig und lag innerhalb der höchsten Temperaturgruppe (über 39°C) bei 53,3 % (siehe Tabelle 6). Diese Tendenz war jedoch nicht signifikant.
Auch mit steigendem Fieberindex verschlechterten sich die Heilungsraten von 82,9 % bei leicht erhöhtem Fieberindex (1-30grdxh) über 73,2 % auf 69,2 % bei stark erhöhtem Fieberindex (über 60grdxh), aber ohne Signifikanz.

Bei den Patientinnen mit Nachbestrahlung, deren Heilungsraten in der folgenden Tabelle 23 dargestellt sind, bietet sich kein so eindeutiges Bild.

Fieberhöhe	0	37,5-38,1	38,2-38,3	üb. 38,3°C
Endometrium	96,3 %	83,3 %	84,2 %	94,4 %
bis 1cm Myom.	86,2 %	88,9 %	74,2 %	91,4 %
über 1cm My.	65 %	72,2 %	78,9 %	65,7 %

Tab. 23: Heilungsraten der Nachbestrahlten bei steigendem Fieber und zunehmender Eindringtiefe.

Beschränkt sich das Karzinom aufs Endometrium oder dringt bis zu 1cm ins Myometrium ein, haben von den fieberhaften Patientinnen diejenigen mit dem höchsten Fieber die beste Prognose. Das Gleiche gilt für den Fieberindex, auch hier verbessern sich mit steigendem Fieberindex beständig die Heilungsraten ($p<0,10$). Von 78,9 % bei leicht erhöhtem Fieberindex (1-19grdxh) steigt die Fünfjahresheilung auf 95 % bei stark erhöhtem Fieberindex (über 45grdxh), siehe auch Tabelle 19.
Dringt das Karzinom noch weiter ins Myometrium ein, bietet

sich ein umgekehrtes Bild.
Hohes Fieber verschlechtert die Ergebnisse, nur noch 65 % werden geheilt, während mittlere Temperaturen, die bei den beiden vorigen Eindringtiefen die Überlebensraten verschlechterten, die Heilungschancen bessern. Diese Ergebnisse können nur als Tendenz gewertet werden, da $p<0,10$ war, also bei einem Signifikanzniveu von $p<0,05$ nicht signifikant.
Auch ein hoher Fieberindex verschlechtert bei großer Eindringtiefe die Heilungsaussichten ($p<0,10$). Bis zu einem Fieberindex von 45 grdxh steigt die Fünfjahresheilung auf 92,3 %, um dann bei einem noch höheren Fieberindex auf 63,6 % abzufallen (siehe Tabelle 21).
Mit $p<0,01$ zeigte sich außerdem, daß mit zunehmender Eindringtiefe eine Verschiebung der Temperaturmaxima nach oben erfolgte (Tabelle 13 und 14). Die Häufigkeit höherer Temperaturen war bei stärkerem Eindringen größer, obwohl sich die Häufigkeiten von Komplikationen und Infektionen in allen drei Eindringtiefen nicht signifikant unterschieden.

Kallmayer (33) untersuchte ebenfalls an der Universitätsfrauenklinik Tübingen Patientinnen, die an einem Ovarialkarzinom erkrankten, unter einer ähnlichen Fragestellung.
Die Einflüsse von Fieber auf die verschiedenen Stadien sind in der folgenden Tabelle 24 dargestellt.

Fieber	37,5-38,0	38,1-38,5	über 38,5°C
Stadium I	73 %	83 %	100 %
Stadium II	63 %	84 %	29 %
Stadium III	32 %	15 %	9 %

Tab. 24: Heilungsraten des Ovarialkarzinoms bei steigendem Fieber und zunehmendem Karzinomwachstum.

Bei gering fortgeschrittenem Karzinomwachstum haben die Patientinnen mit dem höchsten Fieber die beste Prognose. Dies

deckt sich in der Tendenz mit den Resultaten, die beim nachbestrahlten Korpuskarzinom erzielt wurden, wenn sich das Karzinom auf das Endometrium und das Myometrium bis zu einer Tiefe von 1cm beschränkt. Auch hier hatten die Patientinnen mit dem höchsten Fieber die besten Heilungsaussichten.
Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß hohes Fieber ein Hinweis auf eine gute Abwehrlage ist (4, 29, 64). So berichtet Selawry (65) von 54 histologisch gesicherten Spontanremissionen nach Entzündungen. Das Fieber betrug im allgemeinen 38,5°C bis 40,0°C. Eine Parallität zwischen Höhe und Dauer des Fiebers und dem Tumorrückgang war nicht nachweisbar. Vollmar (71) konnte dann zeigen, daß Kulturen von von Tumorgewebe schon ab 39°C im Wachstum beeinträchtigt wurden. In einem Bereich von 40°C bis 42°C waren die Tumorzellen dann nahezu vollkommen vernichtet. Diese Experimente wurden durch weitere Versuche (30, 72, 80, 81) bestätigt.
Von einer klinische Anwendung, in der Absicht diese Temperaturunterschiede auszunutzen, machen Ardenne et alii (2, 3, 4) Mitteilung. Auch Kirsch (35) berichtet von einem Einzelfall, bei dem die Ganzkörperhyperthermie eine Besserung brachte. Jedoch wird über ein größeres Patientengut nicht berichtet.
Bei den oben erwähnten Spontanremissionen wie auch bei unseren Patienten wurden jedoch die Temperaturen von 42°C bis 43°C, die Ardenne (2) für die Ganzkörperhyperthermie fordert, nicht erreicht. Selbst Ardenne (1) bemerkt einschränkend, daß die Hyperthermie wohl nicht direkt alle Karzinomzellen abtötet, sondern vor allem eine Stoffwechselaktivierung eine Rolle spielt. Er spricht dabei von einem erhöhten Gärungsstoffwechsel des Tumors, Lactatabgabe und sauren Autolyseprodukten bereits abgetöteter Zellen, sowie thermisch bedingter Stase der peripheren Strombahn, was über einen Rückkopplungsmechanismus zu einer Potenzierung von Einzeleffekten führen soll (1).

Diese bis jetzt erwähnten Punkte zeigen alle einen positiven Effekt von Fieber auf den Karzinomverlauf auf. In unserem Patientengut betraf dieser positive Einfluß nur die gering

fortgeschrittenen Eindringtiefen der Nachbestrahlten. Auch beim Ovarialkarzinom zeigte nur das Stadium I einen günstigen Einfluß von Fieber (33).

Beim vorbestrahlten Korpuskarzinom und auch bei großer Eindringtiefe der Nachbestrahlten wirkten sich hohe Temperaturen ja ungünstig auf den Heilungsverlauf aus. Beim Ovarialkarzinom zeigten die Patientinnen im Stadium II wie im Stadium III in der höchsten Fiebergruppe die schlechteste Prognose, nur 29 %, bzw. 9 % wurden geheilt (siehe Tabelle 24). Bei diesen weiter fortgeschritteneren Karzinomen kann Fieber wohl nicht als Zeichen gesteigerter Abwehr aufgefaßt werden.

In diesem Zusammenhang muß auf die Ergebnisse, die man bei der Strahlentherapie des Zervixkarzinoms erhielt, hingewiesen werden. Dabei verschlechterten hohe Temperaturen und Infektionen die Heilungsaussichten (26, 77, 79). So teilt Weishaar (77) mit, daß sich beim Auftreten von Fieber die Heilungsrate von 75 % auf 60 % verschlechterte. Als Ursache kann man wohl annehmen, daß die Strahlentherapie die körperliche Abwehr beeinträchtigt und disponierte Patientinnen mit einer Infektion reagieren, wie dann auch das Karzinom bei geschwächter Abwehr weiterwächst. Durch eine Antibiotikaprophylaxe konnte die Zahl der Infektionen verringert und damit die Heilungsaussichten verbessert werden (14, 75). So berichteten Buttenberg und Gutensohn (14) von einer Verbesserung der Fünfjahresheilungen von 16 % bei fieberfreiem und von 33 % bei fieberhaftem Verlauf, sie nahmen jedoch Stadium I bis III als einheitliche Gruppe. Die beiden Autoren sahen die verbesserten Heilungsraten als Folge der geringeren Anzahl von Infektionen, bzw. dem milderen Verlauf bei eventuellen infektiösen Prozessen.
Einen weiteren Hinweis geben die Versuche von Southam (66), der bei Krebskranken Geschwulstzellen überimpfte. Dabei gingen die Impftumoren bei etwa 60 % der krebskranken Versuchspersonen an, während bei gesunden Probanden dies in keinem Fall eintrat.

Die zuletzt erwähnten Punkte machen den negativen Einfluß von Fieber deutlich.

Wie läßt sich einmal der positive Effekt, das andere Mal der negative Effekt von Fieber auf die Karzinomheilung zusammenhängend erklären?

Entscheidend für die Wertigkeit des Fiebers ist wohl die Karzinomausdehnung, bzw. eine vorausgegangene Strahlentherapie. Bei gering fortgeschrittenem Stadium ohne Vorbestrahlung ist anscheinend die körperliche Abwehr intakter und damit die Aussicht auf Heilung besser als bei weiter fortgeschrittenen Karzinomen oder bei einer vorhergehenden Strahlentherapie, wobei sich Fieber negativ auswirkt und nicht als Zeichen gut funktionierender Abwehr gesehen werden kann, sondern eher als Hinweis für eine schlechtere Prognose.

In diesem Zusammenhang ist die Arbeit von Nagel (47) recht interessant, der darauf hinweist, daß die körperliche Abwehr bei Karzinomen nur bis zu einer Tumormasse von 10^6 Zellen in der Lage ist, mit dem Tumor allein fertig zu werden. Bei größerer Tumorzellzahl bedarf es dann weitergehender Therapie.

Die folgenden Aussagen sollen nochmals zusammenfassen.

1. Postoperatives Fieber darf nicht generell als Zeichen einer guten Tumorabwehr gedeutet werden.
2. Entscheidend für die Wertigkeit des Fiebers ist die Karzinomausdehnung und damit die Tumormasse, sowie eine vorausgegangene Strahlentherapie.

E. Zusammenfassung

Untersucht wurden 466 Patientinnen mit Korpuskarzinom Stadium I. Dabei zeigte sich die Nachbestrahlung mit 82 % der Vorbestrahlung mit 74,8 % Heilungsrate überlegen ($p<0,06$). Eine Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad war nicht festzustellen, bei den Nachbestrahlten aber eine Verschlechterung der Prognose mit zunehmender Eindringtiefe ($p<0,01$). Bei Endometriumbefall betrug die 5-Jahres-Heilung 89,7 %, bei Myometriumbefall bis zu 1cm 85,5 %, darüber 69,5 %. Die Hauptfragestellung betraf den Einfluß von postoperativem Fieber auf die Heilungsraten. Bei den Vorbestrahlten hatten 78 % der Patientinnen Fieber, bei den Nachbestrahlten 76 %. Mit zunehmendem Fieber sowie mit steigendem Fieberindex verschlechterte sich bei den Vorbestrahlten die Prognose, jedoch ohne Signifikanz. Bei leichtem Fieber betrug die Heilungsrate 81 %, in der höchsten Temperaturgruppe (über 39°C) war sie 53,3 %. Die Nachbestrahlten boten ein unterschiedliches Bild. Bei alleinigem Endometriumbefall verbesserte sich mit zunehmender Temperatur die 5-Jahres-Heilung ($p<0,10$). Mit leichtem Fieber wurden 83,3 % geheilt, in der höchsten Temperaturgruppe (über 38,3°C) 94,4 %. Auch bei einem Eindringen bis zu 1cm hatten die Patientinnen in der höchsten Temperaturgruppe mit 91,4 % die besten Heilungsraten. Bei weiter fortgeschrittenem Karzinomwachstum bot sich ein umgekehrtes Bild. Bei leichtem Fieber betrug die Heilungsrate 78,9 %, in der höchsten Temperaturgruppe nur noch 65,7%. Mit zunehmender Eindringtiefe stiegen zudem die Temperaturhäufigkeiten hochsignifikant an. Bei geringem Karzinomwachstum ergab also das Auftreten von hohem Fieber, verglichen mit geringem Fieber, eine Verbesserung der Prognose. Bei weiter fortgeschrittenem Wachstum waren dagegen bei hohem Fieber die Heilungsaussichten schlechter als bei niederem Fieber. Entscheidend für die Wertigkeit postoperativen Fiebers ist wohl die Karzinomausdehnung zum Zeitpunkt der Operation.

F. Literaturverzeichnis

1) Ardenne, M. von: Spontanremissionen von Tumoren nach Hyperthermie - ein Rückkopplungsvorgang?
In: Naturwissenschaften 52, 645 (1962).

2) Ardenne, M. von; R. Kirsch: Zur Methodik der Hyperthermie, insbesondere bei der Krebs-Mehrschritt-Therapie.
In: Krebs-Mehrschritt-Therapie, hrsg. von Manfred von Ardenne, S. 69-88, 2. Auflage, VEB Berlin (1970).

3) Ardenne, M. von; F. Rieger: Zur gegenwärtigen Stellung der Ganzkörper-Extremhyperthermie als Element der Krebs-Mehrschritt-Therapie.
In: Z. Krebsforsch. 69, 341-344 (1967).

4) Ardenne, M. von; R. A. Chaplain: In-vivo-Versuche zur Krebs- bzw. Metastasenprophylaxe mit ein- und zweimaliger Verstärkung künstlich stimulierter unspezifischer Immunabwehr.
In: Das Deutsche Gesundheitswesen 25, 861-866 (1970).

5) Backer, O. G.; K. Kristoffersen: Vaginal and Abdominal Total Hysterectomy.
In: Acta chirurg. Scandinav. 114, 67-74 (1957).

6) Barber, K. W.; M. B. Dockerty; J. H. Pratt; A. B. Hunt: Prognosis in Endometrial Carcinoma by Modified Duke´s Typing.
In: Surg., Gynec.and Obstet. 114, 155-162 (1962).

7) Bergsjö, P.; P. A. Nilsen: Carcinoma of the Endometrium.
In: Am. J. Obst. Gyn. 95, 496-507 (1966).

8) Bickenbach, W.; G. Lochmüller; G. Dirlich; G. Ruland; R. Thurmayr: Factor Analysis of Endometrial Carcinoma in Relation to Treatment.
In: Obstet. Gynec. 29, 632-636 (1967).

9) Boggs, D. R.; E. Frei: Clinical Studies of Fever and Infection in Cancer.
In: Cancer 13, 1240-1253 (1960).

10) Boronow R. C.: A Fresh Look at Corpus Cancer Management.
In: Obstet. Gynec. 42, 448-451 (1973).

11) Bruns, W.:Zit. nach Czerny: Über Heilversuche bei malignen Geschwülsten mit Erysipeltoxinen.
In: Münch. Med. Wschrft. 42, 833-835 (1895).

12) Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit. Bonn - Bad Godesberg:
Daten des Gesundheitswesens 1977, S. 155 (1977)

13) Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit. Bonn - Bad Godesberg:
Daten des Gesundheitswesens 1977, S. 161 (1977)

14) Buttenberg, D; H. Gutensohn: Die Zunahme der Fünfjahresheilung durch die Antibiotikaprophylaxe bei der Radiumtherapie des Carcinoma colli uteri.
In: Geburtsh. Frauenheilk. 24, 334-338 (1960).

15) Carmichael, J. A.; H. J. Bean: Carcinoma of the Endometrium in Saskatchewan.
In: Am. J. Obst. Gyn. 97, 294-307 (1967).

16) Czerny: Über Heilversuche bei malignen Geschwülsten mit Erysipeltoxinen.
In: Münch. Med. Wschrft. 42, 833-835 (1895).

17) Dibbelt, L.; W. Gertels: Behandlungsresultate und Prognose des Uteruskarzinoms unter Berücksichtigung von klinischen und lymphographischen Befunden.
In: Geburtsh. u. Frauenheilk. 27, 1-14 (1967).

18) Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen hrsg. von Documenta Geigy, 208-209, 7. Auflage (1973), Basel.

19) Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen hrsg. von Documenta Geigy, 701, 7. Auflage (1973), Basel.

20) Frick, H. C.; E. W. Munnell; R. M. Richart; A. P. Berger; M. F. Lawry: Carcinoma of the Endometrium.
In: Am. J. Obst. Gyn. 115, 663-672 (1973).

21) Friedberg, V.; O. Käser; K. G. Ober; K. Thomson; J. Zander: Behandlung der Uteruskarzinome.
In: Gynäkologie und Geburtshilfe Band III, hrsg. von O. Käser, V. Friedberg, K. G. Ober, K. Thomson, J. Zander, 523-571, Thieme-Verlag Stuttgart (1973).

22) Gauwerky, F.: Die Komplikationen bei der Radiumbehandlung der Kollumkarzinome und ihre Bedeutung für den Behandlungserfolg.
In: Strahlentherapie 80, 51-70 (1949).

23) Graham, J.: The Value of preoperative or Postoperative treatment by Radium for Carcinoma of the Uterine Body.
In: Surg., Gynec. Obstet. 132, 855-860 (1971).

24) Gusberg, S. B.: The Dysfunctional and the Neoplastic: Clinical Investigation in the Service of Patient Care in Endometrial Cancer.
In: Am. J. Obst. Gyn. 116, 175-183 (1973).

25) Hackmann, C.: Über die Bedeutung exogener und endogener Allgemeinfaktoren für das Wachstum maligner Geschwülste.
In: Dtsch. med. Wschr. 83, 134-140 (1958).

26) Herik, M. van: Fever as a Complication of Radiation Therapy for Carcinoma of the Cervix.
In: Americ. J. Roentgenol. 93, 104-109 (1965).

27) Hochuli, E.; F. Grob: Das Morbititätsrisiko bei vaginalen und abdominalen Hysterektomien.
In: Dtsch. med. Wschr. 99, 1854-1859 (1974).

28) Hoff, F.: Wirkprinzipien der Therapie.
In: Arch. f. physik. Therap. 21, Heft 4, 205-215 (1969).

29) Hoff, F.: Schutz- und Abwehrmechanismen des Organismus.
In: Wien. med. Wschr. 122, 447-452 (1972).

30) Hoffmann, M.: Ein Beitrag zur Frage der Wachstumshemmung verschiedener Mäuseimpftumoren durch Behandlung mit Überwärmungsbädern.
In: Arch. Geschwulstforsch. 8, 20-26 (1955).

31) Höhne, G.: Unspezifische Maßnahmen zur Krebsbekämpfung.
In: Gynäkologie und Geburtshilfe, Band III, hrsg. von O. Käser, V. Friedberg, K. G. Ober, K. Thomson, J. Zander, 300-319, Thieme-Verlag Stuttgart (1973).

32) Huth, E. F.: Die Bedeutung der sog. Spontanheilungen und Remissionen für die Therapie und Pathogenese der Leukosen und malignen Tumoren.
In: Z. Krebsforsch. 58, 524-575 (1952).

33) Kallmayer, M. L.: Einfluß postoperativ auftretenden Fiebers auf die Fünf-Jahres-Heilung des Ovarialcarci-

noms.
Med. Dissertation Tübingen, noch in Druck.

34) Kepp, R.; H. J. Staemmler: Gebärmutterkrebs.
In: Lehrbuch der Gynäkologie, 12. Auflage, 189-194, Thieme-Verlag Stuttgart (1977).

35) Kirsch, R.; D. Schmidt: Erste experimentelle und klinische Erfahrungen mit der Ganzkörperextremhyperthermie.
In: Krebs-Mehrschritt-Therapie, hrsg von M. von Ardenne, 114-126, 2. Auflage VEB Berlin (1970).

36) Kirsch, R.; D. Schmidt; H. Schmidt: Probleme der Mehrschritt-Therapie des Karzinoms.
In: Z. Ges.wesen 22, 678-681 (1967).

37) Knörr, K.; F. K. Bell; C. Lauritzen: Bösartige Neubildungen des Corpus uteri.
In: Lehrbuch der Gynäkologie, 357-364, Springer-Verlag Berlin (1972).

38) Kottmeier, H. L.: Carcinoma of the Corpus Uteri: Diagnosis and Therapy.
In: Am. J. Obst. Gyn. 78, 1127-1140 (1955).

39) Lampert, H.: Hyperthermie und Infektionskrankheiten als Modell für die Abwehr beim Karzinom.
In: Intern. Rdschau physik. Med. 10, 157-159 (1957).

40) Ledger, W. J.: Infection in the Female. Lea and Febiger, Philadelphia (1977).

41) Ledger, W. J.; M. A. Child: The Hospital Care of Patients undergoing Hysterectomy: An Analysis of 12026 Patients from the Professional Activity Study.
In: Am. J. Obst. Gyn. 117, 423-433 (1973).

42) Ledger, W. J.; T. J. Kriewall: The Fever Index: A Quantitative Indirect Measure of Hospital-Acquired Infections in Obstetrics and Gynecology.
In: Am. J. Obst. Gyn. 115, 514-520 (1973).

43) Ledger, W. J.; R. M. Nakamura: Measurement of Infectious Disease Morbidity in Obstetrics and Gynecology.
In: Clin. Obstet. Gynec. 19, 195-222 (1976).

44) Lomer, R.: Zur Frage der Heilbarkeit des Carcinoms.
In:Z. Geburtsh. Gynäkol. 50, 305-384 (1903).

45) Malkasian, G. D.: Carcinoma of the Endometrium: Effect of Stage and Grade on Survival.
In: Cancer 41, 996-1001 (1978).

46) Mikulicz-Radecki, F. von; H. Gansau: Über die Behandlung und die Heilerfolge beim Carcinoma corpus uteri.
In: Geburtsh. u. Frauenheilk. 22, 1452-1463 (1962).

47) Nagel, G. A.: Zellkinetische Grundlagen und immunologische Aspekte der Zytostatika-Therapie.
In: Internistische Krebstherapie, hrsg. von K. W. Brunner und G. A. Nagel, 55-69, Springer-Verlag Heidelberg-Berlin-New York (1973).

48) Németh, G.; A. Naszály; L. Takácsi-Nagy: Therapieergebnisse der zwischen 1946 und 1972 behandelten 1366 Karzinompatientinnen.
In: Zbl. Gynäkologie 100, 1417-1419 (1978).

49) Nissen, E. D.; A. J. Goldstein: A Prospective Investigation of the Etiology of Febrile Morbidity Following Abdominal Hysterectomy.
In: Am. J. Obst. Gyn. 113, 111-114 (1972).

50) Nolan, J.; M. E. Dorough; J. A. Anson: The Value of Preoperative Radiation Therapy in Stage I Carcinoma of

the Uterine Corpus.
In: Am. J. Obst. Gyn. 98, 663-671 (1967).

51) Püschel, W.; G. Möbius: Histologischer Typ und Prognose des Korpuskarzinoms.
In: Geburtsh. u. Frauenheilk. 27, 50-58 (1968).

52) Randall, J. H.; W. B. Goddard: A Study of 531 Cases of Endometrial Carcinoma.
In: Surg., Gynec. Obstet. 103, 221-226 (1956).

53) Rauramo, L.; M. Grönroos: Preoperative Radium in Treatment of Carcinoma Corporis Uteri.
In: Acta Obstet. Gynec. Scandinav. 48, Suppl. 3, 115-117 (1969).

54) Richter, P.; H. Schilling: Therapie und Heilergebnisse beim Korpuskarzinom 1954-1968.
In: Zbl. Gynäk. 99, 293-299 (1977).

55) Roman. T. N.; R. P. Beck; J. P. A. Latour: Correlation of Histologic Grading with 5 Year Survival Rates in Endometrial Carcinoma.
In: Am. J. Obst. Gyn. 97, 117-119 (1967).

56) Runge, H.; H. Wimhöfer: Behandlungsergebnisse beim Carcinoma colli uteri (1936-41).
In: Geburtsh. u. Frauenheilk. 9, 84-93 (1949).

57) Salazar, O. M.; E. W. DePapp; T. A. Bonfiglio; M. L. Feldstein; P. Rubin; J. H. Rudolph: Adenosquamous Carcinoma of the Endometrium.
In: Cancer 40,1, 119-130 (1977).

58) Salazar, O. M.; M. L. Feldstein; E. W. DePapp; T. A. Bonfiglio; B. E. Keller; P. Rubin; J. H. Rudolph: The Management of Clinical Stage I Endometrial Carcinoma.
In: Cancer 41,3, 1016-1026 (1978).

59) Sall, S.; B. Sonnenblick; M. L. Stone: Factors Affecting Survival of Patients with Endometrial Adenocarcinoma.
In: Am. J. Obst. Gyn. 107, 116-123 (1970).

60) Schindler, A. E.; F. Gläser: Untersuchungen zur Korpuskarzinom-Genese.
In: Geburtsh. u. Frauenheilk. 34, 186-194 (1974).

61) Schmähl, D.: Die Metastasierung der Tumoren und ihre Beeinflussung.
In: Med. Welt 1964, 544-549 (1964).

62) Schmidt, W.; U. Rogge: Fieberhafte Komplokationen bei der Radium- und Röntgentherapie des weiblichen Genitalkarzinoms.
In: Zbl. Gynäk. 83, 1120-1125 (1966).

63) Schüler, T.: Brustkrebs durch das Emmerich-Scholl'sche Erysipelserum geheilt.
In: Dtsch. med. Wschr. 21, 611-612 (1895).

64) Schulz, G.: Verhütet Fieber Karzinome?
In: Münch. Med. Wschr. 18, 1051-1052 (1969).

65) Selawry, O.: Zur Rolle erhöhter Körpertemperaturen bei Spontanremissionen menschlicher Tumoren.
In: Intern. Rdsch. physik. Med. 10, 151-153 (1957).

66) Southam, C. M.; A. E. Moore; F. N. Rutledge: Homotransplantations of Human Cell Lines.
In: Science 125, 158-160 (1957).

67) Sprague, A. D.; J. R. van Nagell: The Relationship of Age and Endometrial Histology to Blood Loss and Morbidity Following Vaginal Hysterectomy.
In: Am. J. Obst. Gyn. 118, 805-808 (1974).

68) Strauß, G.: Makro- und mikroskopische Erscheinungsformen der Korpuskarzinome und ihre Vorstufen.
In: Gynäkologie und Geburtshilfe, Band III, hrsg. von O. Käser, V. Friedberg, K. G. Ober, K. Thomson, J. Zander, 473-484, Thieme-Verlag Stuttgart (1972).

69) Tavares, M. A.; M. A. Patricio; M. Vilhena; J. N. Da Silva: Management and Results of Endometrial Carcinoma Treated at Instituto Portiguês de Oncologia de Francisco Gentil.
In Cancer 39, 675-680 (1977).

70) Trnka de Krzowitz, Wenceslaus: Historia febrium intermittentium omnis aevi (etc.). Vindobonne 1775. [Zit. nach K. F. W. Beck: Fieberhafte Krankheiten in der Anamnese Krebskranker. Med. Diss. Erlangen 1948.]

71) Vollmar, H.: Über den Einfluß der Temperatur auf normales Gewebe und auf Tumorgewebe.
In: Z. Krebsforsch. 51, 71-99 (1941).

72) Vollmar, H.; H. Lampert: Die Bedeutung der Überwärmung für die Tumorentwicklung.
In: Z. Krebsforsch. 51, 322-336 (1941).

73) Vongtama, V.; S. S. Kurohara; A. O. Badib; J. H. Webster: The Value of Adjuvant Irradiation in the Treatment of Endometrial Carcinoma Stage I, Group I.
In: Cancer 25, 45-49 (1970).

74) Wade, M. C.; E. I. Kohorn; J. McL. Morris: Adenocarcioma of the Endometrium.
In: Am. J. Obst. Gyn. 99, 869-876 (1967).

75) Walch, E.; D. Buttenberg: Antibiotikaprophylaxe bei der Radiumtherapie des Carcinoma colli uteri.
In: Geburtsh. u. Frauenheilk. 18, 846-851 (1958).

76) Walk, T.; J. M. Voigtländer; A. E. Schindler: Influence of Preoperative Radiotherapy on Postoperative Morbidity in Patients with Endometrial Carcinoma.
In: Arch. Gynäkologie 218, 143-148 (1975).

77) Weishaar, J.; I. von Freyberg: Zur Frage des Einflusses von Fieber während der Strahlenbehandlung auf die 5-Jahres-Überlebensziffern des Kollumkarzinoms 1954 bis 1961.
In: Strahlentherapie 138, 323-327 (1969).

78) Whetham, J. C. G.; J. L. M. Bean: Carcinoma of the Endometrium.
In: Am. J. Obst. Gyn. 112, 339-343 (1972).

79) Wintz, H.: Gründe für die Mißerfolge in der Strahlentherapie des Karzinoms.
In: Strahlentherapie 25, 1-21 (1927).

80) Wüst, G. P.; K. Norpoth; U. Witting; L. Prang: In vitro und in vivo-Untersuchungen zur Wirkung der Hyperthermie auf bösartige Tumoren und normales Gewebe.
In: Verh. dtsch. Gesell. Inn. Med. 78, 153-156 (1972).

81) Wüst, G. P.; K. Norpoth; U. Witting; W. Oberwittler: Der in vitro-Effekt der Hyperthermie auf den Einbau von Nukleisäurevorläufern in Tumoren und normales Gewebe.
In: Z. Krebsforsch. 79, 193-203 (1973).

82) Yahia, C.; K. Benirschke; S. H. Sturgis: Carcinoma of the Endometrium.
In: Progress in Gynecology, hrsg von J. V. Meigs und S. H. Sturgis, 410-425. Grune and Stratton, London (1963).

Lebenslauf

Am 16. Mai 1955 wurde ich, Rolf Winfried Haerer, als Sohn des Bauingenieurs Horst Winfried Haerer und seiner Frau Lore in Stuttgart geboren. Von 1962 bis 1966 besuchte ich die Grundschule Breuningsweiler und von 1966 bis 1974 das Gymnasium Winnenden. Meine Abiturhauptfächer waren Latein, Deutsch, Mathematik und Physik. Für die beste Gesamtleistung in Deutsch erhielt ich den Scheffelpreis 1974. Mein Pflegepraktikum leistete ich im Sommer 1974 an der Psychiatrischen Landesklinik Winnenden ab. Im Wintersemester 1974 nahm ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen auf. Am 27. 8. 1976 legte ich die ärztliche Vorprüfung und am 26. 8. 1977 den 1. Teil der ärztlichen Prüfung ab. Danach begann ich eine Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Geschichte der Medizin (Direktor: Prof. Dr. Fichtner) sowie Famulaturen in der BG-Unfallklinik Tübingen, Gynäkologie-Abteilung des Marienhospitals Stuttgart, bei einem niedergelassenen Radiologen und bei einem Praktiker. Am 21. 8. 1979 legte ich den 2. Teil der ärztlichen Prüfung ab und begann im Herbst 1979 mit dem praktischen Jahr im Universitätsklinikum Tübingen. Als Wahlfach neben den Pflichtfächern Innere Medizin und Chirurgie nahm ich Radiologie. Am 24. 10. 1980 beendete ich mit der mündlichen Prüfung als 3. Teil der ärztlichen Prüfung mein Medizinstudium erfolgreich.